

Exposition professionnelle aux mycotoxines : effets sur la santé

AUTEURS :

V. Caron¹, V. Demange², E. Bourgkard²

1. Études et assistance médicales, INRS

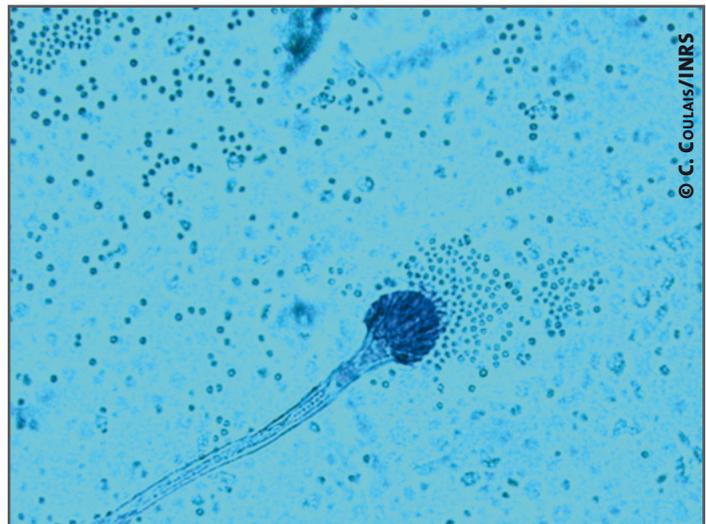
2. Département Épidémiologie en entreprise, INRS

EN RÉSUMÉ

Le but de cet article est d'actualiser les connaissances des effets sur la santé des mycotoxines en milieu de travail à partir d'une revue bibliographique. Peu d'études épidémiologiques sont menées en milieu professionnel. Elles portent essentiellement sur les biomarqueurs d'exposition et la mesure des taux atmosphériques. Le dosage des marqueurs urinaires ou sanguins permet de prendre en compte l'exposome quelle que soit la voie de pénétration dans l'organisme. C'est en effet en caractérisant mieux les expositions et les situations professionnelles que de grandes études épidémiologiques pourront être menées. Même si, pour l'instant, la relation entre les expositions en milieu professionnel et des effets sur la santé n'est pas clairement établie, il paraît nécessaire, dans l'attente, de mettre en place des mesures de prévention pour réduire l'exposition des travailleurs.

MOTS CLÉS

Mycotoxine /
Risque
biologique /
Évaluation des
risques



© C. COULAIS/INRS

Les moisissures sont des champignons microscopiques omniprésents dans l'environnement. Elles se développent à partir de matière organique (terre, cellulose, végétaux...) et forment des filaments ramifiés appelés mycélium. Les moisissures peuvent coloniser de nombreux substrats organiques : substrats végétaux (fourrages, céréales, fruits...), milieux contenant des matières organiques en décomposition (eau stagnante, terre, bois...). Elles peuvent être présentes dans l'air, par exemple lors de la manipula-

tion des substrats, sous forme de spores, de fragments de mycélium ou de débris de ces entités. Du fait de leur petite taille (de 2 à 10 microns), ces différents éléments sont capables de pénétrer dans les voies respiratoires et de s'y déposer [1]. Les mycotoxines sont des métabolites secondaires (c'est-à-dire non essentiels au développement) de diverses moisissures appartenant notamment aux genres *Aspergillus*, *Penicillium* et *Fusarium*. Elles se retrouvent dans les spores, les fragments de mycélium, sur les supports de croissance des moisissures

Exposition professionnelle aux mycotoxines : effets sur la santé

ou adsorbées sur les poussières. Entre 300 et 400 mycotoxines sont recensées à ce jour. Une même espèce de moisissure peut sécréter différentes mycotoxines selon le substrat et les facteurs environnementaux locaux et, inversement, la même mycotoxine peut être sécrétée par des espèces de moisissures différentes (tableau I). Cependant, toutes les moisissures ne sécrètent pas de mycotoxines et, à l'intérieur d'une même espèce, toutes les souches ne sont pas toxigènes. Par conséquent, l'identification sur un substrat d'une espèce de moisissure toxigène ne signifie pas qu'une mycotoxine est automatiquement produite [3].

À l'heure actuelle seules une trentaine de mycotoxines sont considérées comme ayant des conséquences sur la santé humaine, notamment les aflatoxines, dont l'aflatoxine B₁ (AFB₁), l'ochratoxine A (OTA), les trichothécènes, les fumonisines, la zéaralénone (ZEA) et la

patuline (tableau II). Les effets sur la santé humaine des mycotoxines, avérés ou suspectés, ont majoritairement été observés suite à une exposition par voie alimentaire en population générale. L'exposition alimentaire peut être directe par l'ingestion de certains aliments contaminés (contaminants naturels des céréales) et indirecte du fait de la consommation d'abats, de lait d'animaux eux-mêmes contaminés par leur nourriture (par exemple présence du métabolite aflatoxine M₁ (AFM₁) dans le lait d'animaux ayant consommé de l'AFB₁). Les mécanismes de toxicité sont liés aux mycotoxines elles-mêmes ou à un de leurs métabolites. Ils sont propres à chaque toxine (adduits à l'ADN, cytotoxicité directe, activation par le cytochrome P450, immunotoxicité...). L'étendue des effets des mycotoxines est variée : effets cancérogènes, néphrotoxiques, hépatotoxiques, immunotoxiques... Les

mécanismes sont donc tout aussi variés et ne seront pas repris ici. Les mécanismes de cancérogénicité sont les plus étudiés (aflatoxines, OTA) et notamment ceux de l'AFB₁ et de son métabolite AFM₁.

Ces effets par voie alimentaire ont conduit l'EFSA (*European Food Safety Authority* – Autorité européenne de sécurité des aliments) à instaurer des doses maximales autorisées dans les denrées alimentaires humaines et animales ainsi que des doses journalières tolérables (DJT)¹ pour l'homme (sauf pour les aflatoxines dont certaines sont classées cancérogènes de niveau 1). Depuis, ces DJT sont régulièrement réévaluées et éventuellement modifiées.

Si leurs effets délétères sur la santé humaine ou animale par voie alimentaire sont bien documentés, peu de travaux, en revanche, ont été menés sur les effets liés à une exposition professionnelle à des mycotoxines. Pourtant, de nom-

1. <https://www.efsa.europa.eu/fr/topics/topic/mycotoxins#cadre-r%C3%A9glementaire-de-l%E2%80%99ue>

↓ Tableau I

► MYCOTOXINES ET MOISSURES PRODUCTRICES D'APRÈS [2]

Mycotoxine	Moisissures sécrétant la mycotoxine
Acide cyclopiazonique	<i>Aspergillus flavus</i> , <i>A. tamarii</i> , <i>A. versicolor</i> , <i>Penicillium</i> , dont <i>P. camemberti</i>
Aflatoxines B ₁ , B ₂ , G ₁ , G ₂	<i>A. flavus</i> , <i>A. parasiticus</i> , <i>A. bombycis</i> , <i>A. ochraceoroseus</i> , <i>A. nomius</i> , <i>A. pseudotamarii</i>
Alcaloïdes d'ergot	<i>Claviceps purpurea</i> , <i>C. paspali</i> , <i>C. africana</i>
Citrinine	<i>Penicillium citrinum</i> , <i>P. expansum</i> , <i>P. verrucosum</i> , <i>A. terreus</i> , <i>A. niveus</i> , <i>A. oryzae</i>
Fumonisines B ₁ , B ₂ , B ₃	<i>Fusarium verticillioides</i> (anciennement <i>F. moniliforme</i>), <i>F. proliferatum</i> , <i>Fusarium nygamaï</i> , <i>Alternaria alternata</i>
Ochratoxine A	<i>A. ochraceus</i> , <i>P. verrucosum</i> , <i>A. carbonarius</i>
Patuline	<i>P. griseofulvum</i> (anciennement <i>P. urticae</i>), <i>P. expansum</i> , <i>A. clavatus</i>
Phomopsines	<i>Phomopsis leptostromiformis</i>
Sporidesmines	<i>Pithomyces chartarum</i>
Stérigmatocystine	<i>A. versicolor</i> , <i>A. nidulans</i>
Trichothécènes	<i>Fusarium spp.</i> (<i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. crookwellense</i> , <i>F. sporotrichioides</i> , <i>F. poae</i> , <i>F. tricinctum</i> , <i>F. acuminatum</i> ...), <i>Myrothecium spp.</i> , <i>Phomopsis spp.</i> , <i>Stachybotrys spp.</i> , <i>Trichoderma spp.</i> , <i>Trichothecium spp.</i> , <i>Memnoniella spp.</i>
Toxines trémorgènes	<i>P. roquefortii</i> , <i>P. crustosum</i> , <i>A. clavatus</i> , <i>A. fumigatus</i> , <i>P. puberrelum</i>
Zéaralénone	<i>F. graminearum</i> , <i>F. culmorum</i> , <i>F. equiseti</i> , <i>F. crookwellense</i> , <i>F. sporotrichioides</i>

↓ **Tableau II**

► **MYCOTOXINES ET LEURS PRINCIPAUX EFFETS D'APRÈS [2]**

Mycotoxine	Effets avérés ou suspectés
Aflatoxines	Hépatotoxique Mutagène Cancérogène Immunotoxique
Ochratoxine A	Néphrotoxique Cancérogène Mutagène
Fumonisine B ₁	Neurotoxique Hépatotoxique Immunotoxique Cancérogène
Trichothécènes	Hématotoxique Immunotoxique Toxicité cutanée
Zéaralénone	Oestrogénique Effets sur la fertilité et la reproduction
Patuline	Neurotoxique Mutagène (<i>in vitro</i>)
Citrinine	Néphrotoxique
Pénitrème A	Neurotoxique
Stérigmatocystine	Hépatotoxique Cancérogène

breuses publications font valoir que la voie alimentaire ne saurait être la seule à considérer dans l'exposition globale aux mycotoxines et que les expositions environnementales et/ou professionnelles doivent être prises en compte. Une première synthèse sur l'origine et les propriétés des principales mycotoxines d'intérêt en santé publique a été publiée en 2009 : aflatoxines (AFs), OTA, fumonisines, trichothécènes, stérigmatocystine, patuline, citrinine (CIT) et ZEA [2]. Un deuxième article a fait le point sur les risques d'exposition en milieu professionnel et leur prévention [4]. Les mycotoxines retrouvées dans les publications sont variées : AFs, OTA, ZEA, déoxynivalénol (DON), nivalénol (NIV), toxines T₂ et HT₂. Une mise au point sur les connaissances acquises depuis 2010 concernant l'évaluation du risque

d'exposition aux mycotoxines en milieu professionnel et leurs effets sur la santé, dans ce cadre, est apparue nécessaire. Elle a été réalisée à partir d'une recherche bibliographique (**encadré 1**) qui a permis de sélectionner 37 articles pertinents.

SECTEURS D'ACTIVITÉ CONCERNÉS

En milieu professionnel, les sources d'exposition sont liées à la présence de moisissures toxigènes dans les milieux de travail de secteurs aussi divers que l'agriculture, l'élevage, le tri et le compostage des déchets, le travail du bois ou du grain. Elles peuvent parfois se développer dans des locaux de travail humides et mal ventilés, ou à la suite d'un dégât des eaux. Elles sont mises en

↓ **Encadré 1**

► **RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE**

La recherche bibliographique a été réalisée au moyen de deux veilles réalisées dans les bases de données Pub Med, Web of Science et INRS Biblio : une axée spécifiquement sur les effets sur la santé en milieu professionnel des mycotoxines (dont les aflatoxines), une axée sur la biométrie, les différents indicateurs d'exposition et l'évaluation de l'exposition. En octobre 2020, à partir du corpus d'articles issu de ces veilles, ont été sélectionnées, sur titres et résumés, les publications concernant les effets sur la santé en milieu professionnel (signes cliniques et infracliniques) et celles traitant de la recherche de biomarqueurs d'exposition couplées ou non avec des prélèvements d'atmosphère en milieu de travail.

suspension dans l'air pendant la manipulation de matières contaminées (opérations manuelles de tri de déchets ménagers, manipulation des céréales à la ferme...) ou de substrats contaminés (réfection de bâtiments endommagés par une inondation).

VOIES D'ENTRÉE ET MÉTABOLISME

La voie d'exposition aux mycotoxines la plus connue et étudiée est, pour les raisons décrites plus haut, la voie alimentaire. Cependant, d'autres voies peuvent être envisagées en milieu professionnel : inhalation, pénétration transcutanée et voie orale par déglutition. Les particules possiblement contaminées par les mycotoxines

Exposition professionnelle aux mycotoxines : effets sur la santé

et présentes dans l'air se répartissent par ordre de taille entre fraction inhalable (pénétration par le nez ou la bouche), fraction thoracique (parvenant jusqu'au larynx) et fraction alvéolaire (accédant aux alvéoles). La voie digestive est également concernée lors d'exposition respiratoire (remontée des particules par le tapis muco-ciliaire de l'arbre trachéo-bronchique) et d'exposition cutanée (contacts mains-bouche) [5]. La distribution granulométrique des particules détermine la voie d'absorption entre la voie digestive et respiratoire. Une étude *in vitro* sur de la peau issue d'abdominoplastie a montré la possible pénétration transcutanée de certaines mycotoxines, introduisant la notion d'exposition cutanée (*dermal dose exposure – DDE*) [6]. Une étude dans les abattoirs de volailles a montré des taux sanguins d'AFB1 plus importants aux postes d'éviscération où les femmes sont en contact manuel direct avec les viscères, suggérant des expositions par voie cutanée [7]. Le métabolisme des mycotoxines dans l'organisme est ensuite celui d'un xénobiotique avec notamment formation de métabolites parfois agressifs pour le milieu cellulaire. Mansuy, en 2013, détaille le rôle des cytochromes P450 dans le métabolisme des xénobiotiques [8].

TOXICITÉ

Les mécanismes de toxicité de certaines mycotoxines ont été étudiés *in vivo* et *in vitro* et étaient décrits toxine par toxine dans les articles de Brochard et Le Bâcle [2, 4]. Ces auteurs concluaient sur la difficulté d'extrapoler de l'animal à l'homme les effets sur la santé connus au moyen de ce type d'études. Néanmoins, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a classé l'aflatoxine B1 « *cancérogène pour l'homme* » (niveau 1) dès 1987

pour sa toxicité sur le foie et l'OTA en « *peut être cancérogène pour l'homme* » (2 B) en 1993 pour sa toxicité sur le rein. En 2020, l'EFSA a fait le point des études animales sur la cancérogénicité des mycotoxines et a conclu à l'absence d'éléments nouveaux nécessitant de réévaluer les DJT [9, 10].

En milieu professionnel, il est aussi intéressant de connaître les hypothèses sur les effets pulmonaires locaux (**encadré 2**). Dans une revue de la littérature consacrée aux mécanismes de cancérogénicité de l'AFB1 et de son métabolite l'AFM1 (et excluant les autres aflatoxines), les auteurs se sont intéressés particulièrement aux cancers du foie, du poumon et du colon. Cette revue confirmait, par l'observation d'études *in vitro* et des modèles *in silico*, outre le rôle de l'AFB1 et de l'AFM1 dans les cancers du foie et du colon *via* le cytochrome P450, le rôle de l'AFB1 dans les cancers pulmonaires, laissant envisager un risque *via* une exposition environ-

nementale et donc professionnelle par inhalation [11].

EFFETS DES MYCOTOXINES SUR LA SANTÉ

Les études épidémiologiques récentes menées en population générale, principalement en Asie, mettent en évidence un lien statistiquement significatif entre des expositions aux aflatoxines issues principalement de l'apport alimentaire et l'incidence du cancer du foie (carcinome hépatocellulaire – CHC). Ce risque peut être fortement augmenté chez des sujets atteints d'hépatite B. Ainsi, une méta-analyse de 2012 a estimé que l'AFB1 seule augmentait le risque de CHC de 6 fois, le virus de l'hépatite B seul de 11 fois et les deux facteurs combinés de 73 fois [12].

Deux études, l'une au Pakistan d'Asla en 2012 et l'autre en Côte-d'Ivoire de Thé en 2015, ont comparé les niveaux sanguins d'OTA entre des patients ayant un cancer de la vessie et des personnes saines. Elles

↓ Encadré 2

► MÉTABOLISME DES MYCOTOXINES : CAS DE L'AFLATOXINE B1 (AFB1)

Le métabolisme des mycotoxines a pour but de faciliter leur élimination de l'organisme par un ensemble de réactions chimiques. Il repose sur l'activité d'enzymes qui se trouvent dans la plupart des tissus. Dans le foie, certains cytochromes P450 (CYP450) interviennent dans le métabolisme de l'aflatoxine B1 en la transformant en métabolites moins toxiques, qui sont éliminés dans l'urine [11]. Ces CYP450 peuvent également réagir avec l'aflatoxine B1 pour former l'AFB1-exo-8,9-époxyde, métabolite qui peut être impliqué dans une réaction de détoxification. Le produit de la réaction est éliminé dans la bile [11]. Mais, l'AFB1-exo-8,9-époxyde peut également établir des liaisons covalentes délétères avec l'ADN, l'ARN et les protéines. Par exemple, l'AFB1-exo-8,9-époxyde se fixe sur l'ADN pour former l'adduit AFB1-N7-gua pouvant provoquer des mutations au niveau du gène suppresseur de tumeur p53 ou de l'oncogène « ras », modifiant ainsi leur

expression. C'est cet adduit qui est responsable de l'effet mutagène et cancérogène de l'aflatoxine B1 [11].

Au niveau du poumon, le métabolisme de l'AFB1 est proche de celui observé dans le foie. En effet, les cellules des bronchioles (cellules Clara notamment) synthétisent des CYP450 et il a été montré *in vitro* que ces cellules peuvent transformer l'AFB1 en AFB1-exo-8,9-époxyde avec formation des mêmes adduits que dans le foie [Massey 2000 in [4]]. L'AFB1 est également transformée en AFB1-exo-8,9-époxyde par la prostaglandine-H-synthétase et/ou la lipoxygénase dans les macrophages alvéolaires [4]. C'est pourquoi certains auteurs estiment nécessaire de s'intéresser à l'exposition par voie aérienne et de développer des études sur les liens entre la présence d'AFB1 dans l'atmosphère et l'apparition de cancers pulmonaires chez l'homme [11].

n'ont pas mis en évidence de différence statistiquement significative des taux d'OTA sanguin entre ces deux populations [10]. Une étude cas-témoins d'Ibrahim, en 2013, portant sur les CHC en Égypte (39 cas et 22 témoins), a observé une concentration sérique d'OTA plus élevée de façon statistiquement significative chez les exposés ayant un CHC [10]. Les effets sur la santé rapportés en milieu professionnel le sont par le biais d'études épidémiologiques ou d'études de biométrie en milieu de travail. Brochard et Le Bâcle [4] rapportaient, dans certains secteurs, des études rétrospectives ou prospectives de morbi-mortalité

montrant des excès de cancers globaux (manutention de tourteaux contaminés par exemple), de cancers du foie pour l'aflatoxine B₁, de cancers hormonaux dépendants, d'effets sur les issues de grossesse et des risques de pré-éclampsie dans des cohortes d'agricultrices. Cependant, les auteurs faisaient remarquer que de nombreuses incertitudes persistent en matière de risque professionnel. En effet, dans ces études, la caractérisation de l'exposition ne permettait pas de confirmer un lien avec le travail. Peu de nouvelles études épidémiologiques (transversales exposés/non exposés) en milieu profession-

nel ont été réalisées depuis 2009. Neuf ont été retenues sur la période 2009-2020 (tableau III). Elles concernent toutes les aflatoxines. Saad-Hussein, dans plusieurs études chez des salariés exposés aux poussières de blé [14, 18, 20] ou aux poussières de bois [19, 20], a observé une activité des enzymes hépatiques sériques (transaminases, phosphatases alcalines et gamma GT) plus importante chez les travailleurs exposés par rapport à ceux non exposés. En 2020, Karamkhani a trouvé une activité des enzymes hépatiques (transaminases, gamma GT) et des concentrations de bilirubine plus

↓ **Tableau III**

▶ **PRINCIPAUX RÉSULTATS DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES EFFETS SUR LA SANTÉ DES AFLATOXINES DEPUIS 2009**

Auteur/Pays	Type d'étude	Milieu de travail/activité concernée	Type de mesure d'exposition	Marqueur d'effet recherché	Principaux résultats
Saad-Hussein et al., 2013 Égypte [13]	Transversale Exposés/non exposés	Textile	AFM ₁ dans urine	Biomarqueurs de cancer du foie (AFP, AFU) et de fonction hépatique (IGF-1, arginase) dans sérum	<ul style="list-style-type: none"> - Les concentrations moyennes de AFM₁ urinaire sont significativement plus élevées chez les salariés travaillant au pré-filage, filage et tissage par rapport aux non exposés. - Comparativement aux non exposés, les concentrations de AFP et AFU sont plus élevées parmi les exposés. La concentration d'AFP est la plus élevée parmi les travailleurs du tissage. - La concentration d'IGF-1 est significativement plus basse parmi les travailleurs du filage et du tissage comparativement aux non exposés. - Les concentrations d'arginase ne diffèrent pas significativement entre les groupes de travailleurs exposés et non exposés.
Saad-Hussein et al., 2014 Égypte [14]	Transversale Exposés/non exposés	Meunerie de blé	Adduit AFB ₁ -Alb dans sérum	Biomarqueurs de fonctions hépatiques (PAL, ALAT, ASAT, GGT)	<ul style="list-style-type: none"> - Les concentrations de AFB₁-Alb et des enzymes hépatiques sont significativement plus élevées parmi les travailleurs exposés par rapport aux non exposés.
Saad-Hussein et al., 2014 Égypte [15]	Transversale Exposés/non exposés sans CHC/non exposés avec CHC	Manutention de blé	Adduit AFB ₁ -Alb dans sérum	Biomarqueurs de cancer du foie (AFU, AFP) dans sérum	<ul style="list-style-type: none"> - Les boulangers ont des concentrations plus élevées de AFB₁-Alb et AFU que les meuniers. Ils présentent une corrélation significative entre AFB₁-Alb et AFU et entre la durée d'exposition et leur concentration d'AFB₁-Alb. - Pas de corrélation significative entre la durée d'exposition et les biomarqueurs de tumeurs hépatiques chez les meuniers et les boulangers. - Les non exposés avec CHC présentent des concentrations plus élevées de AFB₁-Alb, AFU et AFP que les trois autres groupes. Ils présentent une corrélation significative entre AFB₁-Alb et AFP.

AFB₁-Alb : aflatoxine B₁-albumine ; AFM₁ : aflatoxine M₁ ; AFP : alpha-fœtoprotéine ; AFU : alpha-L-fucosidase ; ALAT : alanine amino transférase ; ASAT : aspartate amino transférase ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; GF1 : insuline-like growth factor I ; GGT : gamma glutamyl transférase ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; PAL : phosphatase alcaline.

Exposition professionnelle aux mycotoxines : effets sur la santé

↓ Tableau III (suite)

► PRINCIPAUX RÉSULTATS DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES DES EFFETS SUR LA SANTÉ DES AFLATOXINES DEPUIS 2009

Auteur/ Pays	Type d'étude	Milieu de travail/ activité concernée	Type de mesure d'exposition	Marqueur d'effet recherché	Principaux résultats
Lai et al., 2014 Chine [16]	Transversale Partie I : Exposés/non exposés	Fabrication de sucre et de papier	AFB ₁ dans poussière, Adduits AFB ₁ - Alb dans sérum		- AFB ₁ -Alb est détectée chez 56 % des exposés et 6 % des non exposés. - Les concentrations d'AFB ₁ -Alb sont significativement plus élevées chez les exposés par rapport aux non exposés.
Lai et al., 2014 Chine [16]	Partie II: cas/ témoins	Fabrication de sucre et de papier	Exposition à la poussière (oui/non) par questionnaire	Cas de cancers du foie sur dossier	- Le risque de CHC en analyse univariée est associé à une exposition aux poussières aéroportées et à l'hépatite B.
Malik et al., 2014 Inde [17]	Transversale Exposés/non exposés	Manutention de céréales alimentaires	<i>Aspergillus</i> dans LBA, Adduit AF-Alb dans LBA et sérum	Symptômes respiratoires	- Une prévalence plus élevée d' <i>aspergillus</i> dans le LBA mis en culture chez les exposés par rapport aux non exposés. - AF-Alb détectées plus fréquemment chez exposés par rapport non exposés. - Les exposés présentent plus fréquemment des symptômes respiratoires chroniques que les non exposés.
Saad- Hussein et al., 2016 Égypte [18]	Transversale Exposés/non exposés	Manutention de farine de blé	Adduit AFB ₁ - Alb dans sérum Moississures dans air	Biomarqueurs de fonctions hépatiques (ASAT, ALAT, PAL) dans sérum	- Les niveaux de AFB ₁ -Alb sont plus élevés chez les boulangers par rapport aux non exposés et aux meuniers et chez les meuniers par rapport aux non exposés. - ASAT et ALAT sont significativement plus élevées chez les meuniers et les boulangers par rapport aux non exposés. ALP est significativement plus élevée chez les boulangers par rapport aux non exposés et aux meuniers. - La concentration d'adduit AFB ₁ -Alb est significativement corrélée à la durée d'exposition chez les boulangers et aux niveaux de chaque enzyme ALAT et ASAT. - <i>Aspergillus</i> et <i>penicillium</i> sont les moisissures prédominantes.
Saad- Hussein et al., 2016 Égypte [19]	Transversale Exposés/non exposés	Poussières de bois en scierie Poussières de blé en meunerie	Adduit AFB ₁ - Alb dans sérum	Biomarqueurs de fonctions hépatiques (ASAT, ALAT, PAL),	- AFB ₁ -Alb statistiquement plus élevé chez les exposés par rapport aux non exposés et chez travailleurs exposés aux poussières de bois par rapport à ceux exposés aux poussières de farine. - Pas de relation statistiquement significative entre AFB ₁ -Alb et enzymes hépatiques et la durée d'emploi chez les exposés. - ASAT, ALAT et PAL statistiquement plus élevées chez exposés par rapport aux non exposés. ASAT et ALAT statistiquement plus élevées chez les travailleurs exposés aux poussières de bois par rapport à ceux exposés aux poussières de farine.
Saad- Hussein et al., 2020 Égypte [20]	Transversale Exposés/non exposés	Scierie	Adduit AFB ₁ - Alb dans sérum	Biomarqueurs de fonctions hépatiques (ASAT, ALAT, PAL)	Niveaux sériques de AFB ₁ -Alb, ASAT, ALAT, significativement plus élevés chez les exposés que chez les non exposés.
Karamkhani et al., 2020 Iran [21]	Transversale Exposés/non exposés	Recyclage des déchets secs	Prélèvements ambiants, individuels et de surface de AFB ₁ Adduits AFB ₁ - Alb dans sérum	Biomarqueurs de fonctions hépatiques (ALAT, ASAT, GGT, bilirubine, albumine, pro- téines totales), rénales (urée, créatinine et acide urique)	- AFB ₁ -Alb est plus élevée chez exposés que les non exposés. En moyenne, les niveaux de poussières atmosphériques d'AFB ₁ et de AFB ₁ -Alb sérique sont plus élevés dans l'unité déchets de pain que dans celle des déchets plastiques. - Altération de la fonction rénale chez les travailleurs exposés. - ASAT, ALAT, GGT plus élevées chez les exposés.

AFB₁-Alb : aflatoxine B₁-albumine ; AFM₁ : aflatoxine M₁ ; AFP : alpha-fœtoprotéine ; AFU : alpha-L-fucosidase ; ALAT : alanine amino transférase ; ASAT : aspartate amino transférase ; CHC : carcinome hépatocellulaire ; GF₁ : insuline-like growth factor I ; GGT : gamma glutamyl transférase ; LBA : lavage broncho-alvéolaire ; PAL : phosphatase alcaline.

élevées chez les exposés dans une usine de traitement de déchets secs que dans le groupe contrôle, avec des taux restant cependant dans les limites de la normale [21]. De plus, cet auteur a observé une élévation des paramètres mesurés chez les travailleurs exposés allant dans le sens d'une altération de la fonction rénale [21].

En Chine, Lai et al. ont recherché les adduits sériques d'albumine AFB₁ (adduit AFB₁-Alb) chez 384 travailleurs d'une usine de sucre et de papier ; parmi eux, 181 travaillaient en zone de production de sucre et de papier, où les poussières contenaient des AFB₁, et 203 travaillaient dans la même usine en dehors de ces zones. Ces adduits ont été retrouvés dans le sérum de 102 (56,35 %) travailleurs exposés et de 12 (5,9 %) des non exposés [16].

En ce qui concerne le CHC, deux études épidémiologiques transversales de type exposés/non exposés conduites en Égypte, respectivement chez des salariés du textile (filage, tissage) et chez les personnels manipulant du blé, ont observé des concentrations sériques de biomarqueurs de tumeurs hépatiques (alpha-fœtoprotéine – AFP – ou alpha-L-fucosidase – AFU) plus élevées chez les exposés comparativement aux non exposés [13, 15]. Lai et al. ont comparé 68 cas de CHC (travaillant ou ayant travaillé dans l'usine mentionnée plus haut) à 150 témoins sains (travaillant dans l'usine). Ils ont recherché par questionnaire une exposition professionnelle aux poussières pouvant contenir de l'AFB₁. Cette dernière semble être un facteur de risque significativement plus important de l'existence d'un CHC [OR 5,24 ; IC 95 % : 2,77-9,88] [16].

Une étude chez des salariés manipulant des céréales alimentaires a retrouvé une augmentation de

symptômes respiratoires chroniques par rapport aux non exposés. Ces salariés exposés présentaient une prévalence plus élevée de moisissures (*aspergillus*) dans le liquide broncho-alvéolaire comparativement aux non exposés [17].

Outre ces études conduites depuis 2009, sur le plan pulmonaire, une seule étude, en 1984, mettait en évidence un excès de risque de cancer pulmonaire, à la limite de la signification statistique [22]. D'autres études n'ont pas confirmé cette notion [23 à 25]. Ainsi les cancers respiratoires ne semblent pas, pour l'instant, être associés à des expositions professionnelles aux aflatoxines et d'autres études sont nécessaires (*encadré 2*).

Ces études épidémiologiques présentent plusieurs limites dans le cadre de la recherche d'effets sur la santé des mycotoxines. La première concerne l'évaluation de l'exposition professionnelle. Une caractérisation complète de cette exposition est nécessaire car les travailleurs sont exposés du fait de leur activité à un aérosol complexe, contenant des agents biologiques et chimiques pouvant avoir des effets sanitaires similaires à ceux des mycotoxines. Afin de prendre en considération la co-contamination fréquente des produits agricoles par plusieurs mycotoxines, une évaluation multi-mycotoxines est recommandée [26]. La deuxième limite concerne les facteurs pouvant influencer la relation entre l'exposition professionnelle et les effets. L'exposition aux mycotoxines par l'alimentation est connue pour être à l'origine de différents effets sur la santé. Or la prise en compte de ce facteur dans les études épidémiologiques recensées est incomplète et ne permet pas toujours d'interpréter le risque lié à l'exposition professionnelle.

Par ailleurs, en milieu professionnel, il n'a été retrouvé que des études sur les effets des aflatoxines. Enfin, les marqueurs d'effet précoce, comme les transaminases, manquent de spécificité et doivent être associés à d'autres examens complémentaires. Leur mesure doit rester dans le cadre d'études et de recherche [27] (*encadré 3 page suivante*).

ÉVALUATION DU RISQUE

PRÉLÈVEMENTS ATMOSPHÉRIQUES

En 2009, Brochard et Le Bâcle faisaient remarquer qu'il était difficile de corréler la métrologie atmosphérique et la partie réellement inhalée [2].

Une revue de la littérature, effectuée en 2016, a entrepris de faire le point sur l'exposition à des milieux environnementaux contaminés au moyen de prélèvements atmosphériques et de l'analyse de biomarqueurs d'exposition spécifiques. Cependant, peu de publications dans cette revue concernaient finalement le milieu professionnel et elles étaient, pour la plupart, anciennes [28].

La mesure des taux atmosphériques n'est pas complètement satisfaisante : multiplicité des expositions, difficulté de faire la transition entre la fraction présente dans l'atmosphère et celle inhalée, de comparer taux ambiants et DJT [29]. Certains auteurs se sont risqués à comparer les taux atmosphériques aux limites réglementaires en matière d'alimentation mais cette approche ne semble pas satisfaisante : unités de mesure et voies de pénétration différentes, non prise en compte du temps d'exposition. Se pose également la difficulté de tenir compte des expositions concomi-

Exposition professionnelle aux mycotoxines : effets sur la santé

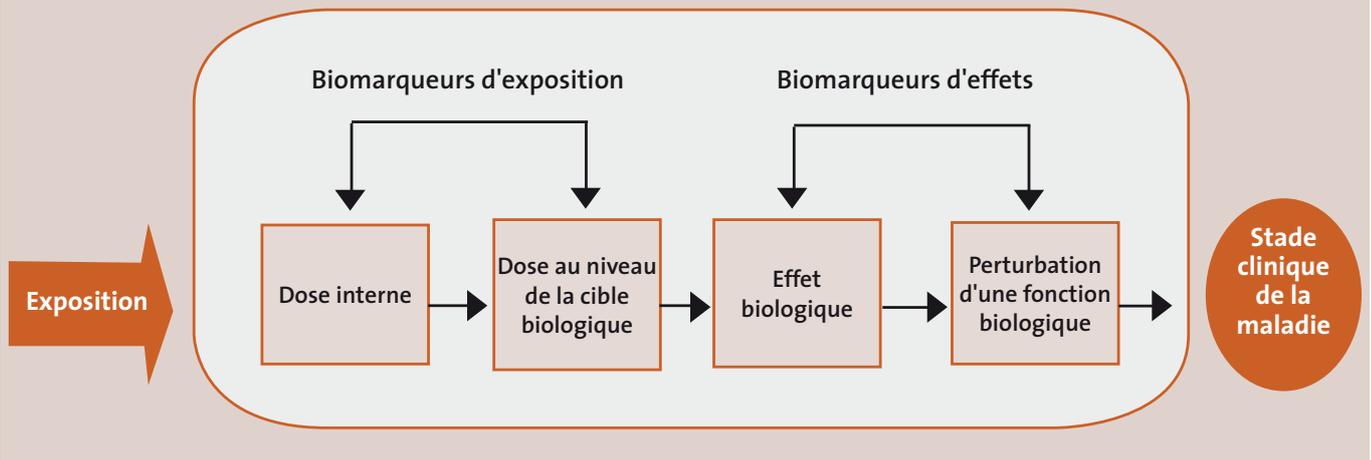
↓ Encadré 3

► CLASSIFICATION ET DÉFINITIONS DES BIOMARQUEURS SELON L'OMS D'APRÈS [27]

Biomarqueur : « toute substance, structure ou processus pouvant être mesuré dans le corps humain ou les matrices biologiques, susceptible d'influencer ou de prédire l'incidence ou l'apparition d'une maladie ».

Biomarqueur d'exposition : « substance exogène, métabolite primaire ou réponse à une interaction entre un agent xénobiotique et une molécule ou cellule-cible, mesurée dans un compartiment de l'organisme ».

Biomarqueur d'effet : « altération biochimique, physiologique, comportementale ou autre, mesurable dans un organisme, qui, selon son ampleur, peut être reconnue comme étant associée à une atteinte confirmée ou possible de l'état de santé ou à une maladie ».



tantes à des agents, biologiques ou chimiques, ayant les mêmes effets sur la santé que les mycotoxines. En ce qui concerne les toxines seules, des méthodes de prélèvement multiples ont été mises au point [30]. Par ailleurs, il est difficile d'établir un lien entre les prélèvements atmosphériques et les biomarqueurs. En effet, les variations inter- et intra-individuelles chez l'homme et la cinétique propre à chaque mycotoxine rendent la mise en évidence de ce lien difficile : les taux urinaires d'une mycotoxine ou de ses métabolites à un instant t, par exemple, ne sont pas le reflet des taux atmosphériques au même moment, d'où la difficulté de les mettre en relation. Ceci est un frein aux études sur le terrain et à l'éta-

blissement de valeurs réglementaires [31].

BIOMARQUEURS D'EXPOSITION

Le biomonitoring est une approche intégrative d'évaluation de l'exposition par toutes voies de pénétration. Les biomarqueurs d'exposition sont souvent le résultat d'un processus métabolique et peuvent être mesurés dans l'urine et le sang. La concentration d'un biomarqueur donné fournit une mesure indirecte de l'exposition.

Dans la population générale, la surveillance des biomarqueurs d'exposition aux mycotoxines est considérée comme intéressante au même titre que leur surveillance dans les denrées alimentaires

[32 à 34]. Dans certains pays, ces informations font l'objet de bases de données qui permettent, entre autres, de faire des comparaisons avec les expositions professionnelles et servent parfois dans les études exposés/non exposés.

Bien que leur présence sur les lieux de travail ait été largement démontrée par prélèvements atmosphériques, il reste des incertitudes quant à la fraction absorbée par inhalation ou au passage transdermique des mycotoxines présentes dans l'air. Certains biomarqueurs d'exposition se sont révélés pertinents dans la mesure de l'exposition alimentaire : adduits à l'albumine dans le sang, aflatoxine N7-guanine dans les urines pour l'aflatoxine B1, présence de

DON et de son métabolite DOM₁ (deépoxydéoxynivalénol) dans les urines, OTA dans les urines. Pour Degen, la comparaison entre les salariés exposés et la population générale est surtout intéressante pour l'aflatoxine B₁, peu présente dans l'alimentation en Europe [29]. Pour d'autres auteurs, lorsque les biomarqueurs spécifiques dans le sang ou les urines des salariés sont à des niveaux supérieurs à ceux de la population générale, il peut être envisagé que cela soit lié à une exposition professionnelle [35 à 37]. Brochard et Le Bâcle [4] ne rapportaient des études que sur la présence d'adduits à l'ADN pour l'aflatoxine B₁ et le taux sérique d'OTA. Dans cette publication, six articles évaluant les biomarqueurs étaient dénombrés (un pour AFB₁ cinq pour l'OTA). Pour quatre d'entre

eux, il était mentionné des taux supérieurs chez les salariés exposés : un pour l'AFB₁ et trois pour l'OTA. Dans les études citées plus haut et qui visent à trouver des biomarqueurs d'effets sur la santé, Saad-Hussein et al. évaluent l'exposition à l'AFB₁ par le dosage de l'AFM₁ dans les urines [12] et des adduits de l'AFB₁ à l'albumine sérique [14, 15]. En Chine, Lai et al., à la recherche également de biomarqueurs d'effets hépatiques ont également évalué l'exposition des salariés par la mesure des adduits AFB₁ à l'albumine sérique [16]. Dans les études en milieu professionnel détaillées dans le **tableau IV**, la présence de mycotoxines est évaluée par le biais de la mesure d'indicateurs d'exposition (présence de la toxine ou d'un métabolite dans le sérum ou l'urine des exposés). La

pertinence en matière d'évaluation de l'exposition des biomarqueurs recherchés varie en fonction du milieu de travail et de la mycotoxine recherchée (l'OTA est plus souvent présente chez les témoins parce que plus présente dans l'alimentation par exemple). Viegas et al. ont mis en évidence, dans trois études, une différence entre exposés et non exposés en dosant l'AFB₁ dans le sérum des sujets exposés par voie respiratoire, respectivement en élevage de volaille, de porc et en abattoir de volailles. Les résultats entre différents postes dans une même étude sont peu différents [7, 38, 39]. De ces trois études, les auteurs concluent que la présence d'AFB₁ dans le sérum des salariés constitue un bon marqueur d'exposition à l'AFB₁ dans ces conditions de travail.

↓ **Tableau IV**

► **PRINCIPAUX RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR LES MARQUEURS D'EXPOSITION EN MILIEU DE TRAVAIL**

Auteur/Pays	Type d'étude (nombre de travailleurs)	Milieu professionnel	Mycotoxine étudiée (type de dosage)	Principaux résultats
Viegas 2012 Portugal [38]	Transversale Exposés (31)/non exposés (30)	Élevage de volailles	AFB ₁ (dosage AFB ₁ dans le sérum)	- Détection d'AFB ₁ chez 59 % (18) des exposés. - Pas de détection d'AFB ₁ dans le groupe non exposés.
Viegas 2013 Portugal [39]	Transversale Exposés (45)/non exposés (30)	Élevage de volailles (34 travailleurs) et de porcs (11 travailleurs)	AFB ₁ (dosage AFB ₁ dans le sérum)	- Détection d'AFB ₁ chez 58 % des travailleurs en élevage de volailles et chez 54 % pour l'élevage de porcs. - Résultats inférieurs à la limite de détection (1 ng/ml) dans le groupe non exposés.
Viegas 2016 Portugal [7]	Transversale Exposés (30)/non exposés (30)	Abattoir de volailles	AFB ₁ (dosage AFB ₁ dans le sérum)	- Détection d'AFB ₁ chez 47 % (14) des exposés : • accrochage 6/13 (46 %), • quai de réception 1/3 (33 %), • éviscération 8/14 (57 %). - Résultats inférieurs à la limite de détection (1 ng/ml) dans le groupe non exposés.
Föllmann 2016 Allemagne [37]	Transversale Exposés (17)/non exposés (13)	Minoterie	CIT, DON, OTA, ZEA (dosage urinaire DON, OTA, CIT, ZEA et leurs métabolites)	- Niveaux non significativement différents dans les deux groupes exposés/non exposés, reflétant une contamination principalement alimentaire. ■ ■ ■

AFB₁ : Aflatoxine B₁ ; AFB₁-Alb : aflatoxine B₁-albumine ; CIT : Citrinine ; DON : Déoxynivalénol ; ENB : Enniatin B ; OTA : Ochratoxine A ; ZEA : Zéaralénone ; ZEL : Zéaralénol.

Exposition professionnelle aux mycotoxines : effets sur la santé

↓ Tableau IV (suite)

► PRINCIPAUX RÉSULTATS DES ÉTUDES SUR LES MARQUEURS D'EXPOSITION EN MILIEU DE TRAVAIL

Auteur/Pays	Type d'étude (nombre de travailleurs)	Milieu professionnel	Mycotoxine étudiée (type de dosage)	Principaux résultats
Viegas 2018 Portugal [40]	Transversale Uniquement exposés (AFB1 détectée par Élixa dans une étude précédente)	Tri de déchets	ENB, OTA (dosage sérique de ENB, OTA et de son métabolite 2r-OTA)	- AFB1 est un marqueur de l'exposition professionnelle par voies respiratoire et cutanée. - OTA et ENB reflètent la contamination alimentaire.
Viegas 2018 Portugal [41]	Transversale Exposés (21)/non exposés (19)	Fabrication de pâte à pain	DON, OTA, CIT (dosages urinaires mycotoxines et métabolites)	- Détection de DON-GlcA (66 %), OTA (90,5 %) chez les exposés. - Détection de DON-GlcA (59 %), OTA (68 %), CIT (58 %) chez les non exposés.
Viegas 2019 Portugal [36]	Transversale Exposés (25)/non exposés (19)	Élevage de porcs	DON, ENB, AFM1, OTA, CIT (dosages urinaires)	- Détection de métabolite DON (60 %), ENB (4 %), CIT (8 %) et son métabolite (12 %), AFM1 (16 %), OTA (80 %) chez les exposés. - La détection des métabolites chez les non exposés est moins fréquente et suit les mêmes proportions que chez les exposés.
De Santis 2019 Italie [42]	Transversale Exposés (63)/non exposés (55)	Nourriture pour animaux	AFB1, OTA (mesure adduits AFB1-lysine, OTA dans le sérum)	- OTA positif (100 %) dans les deux groupes. - AFB1 non détecté chez 90 % des exposés et 98 % des non exposés.

AFB1 : Aflatoxine B1 ; AFB1-Alb : aflatoxine B1-albumine ; CIT : Citrinine ; DON : Déoxynivaléol ; DON-GlcA : Déoxynivaléol-glucuronide ; ENB : Enniatin B ; OTA : Ochratoxine A ; ZEA : Zéaralénone ; ZEL : Zéaraléol.

Les mêmes auteurs ont retrouvé d'autres biomarqueurs d'exposition pertinents dans une usine de tri de déchets (dosages sériques de Enniatin B – ENB, OTA et 2r-OTA) [40], dans la fabrication de pâte à pain et dans un élevage de porcs (dosages urinaires de DON, OTA, CIT et de leurs métabolites) [36, 41]. À l'inverse, Föllmann et al., en Allemagne, en dosant dans les urines les toxines DON, OTA, CIT, ZEA et leurs métabolites, dans une étude de biométrie où les exposés travaillent dans une minoterie, n'ont pas trouvé de différence entre exposés et non exposés. Ils en concluent que les niveaux retrouvés sont attribuables à l'apport alimentaire [37].

De Santis et al., en Italie, ont mesuré l'AFB1, les adduits AFB1-lysine et

l'OTA dans le sérum de salariés travaillant dans une usine de nourriture pour animaux. Pour la mesure de l'OTA, les résultats sont positifs chez tous les exposés et les non exposés et, à l'inverse, l'AFB1 n'est que faiblement retrouvée dans les deux groupes. Les auteurs se posent ici la question de la pertinence du biomonitoring pour l'exposition à l'AFB1 et suggèrent que la présence de l'OTA ne peut être ici attribuable à l'exposition professionnelle [42]. Toutes ces études concernent de petits effectifs. Les mycotoxines étudiées sont variées, ne permettant pas de comparaison significative entre les études. Cependant, même si les effectifs sont très petits dans l'étude en abattoir de volailles, il est intéressant de remarquer que les femmes travaillant à

l'éviscération de foie de volailles contaminées le font sans gants et les mains dans l'eau, ce qui favorise peut-être le passage transcutané selon les auteurs [7]. Des études supplémentaires seraient nécessaires pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

La mesure des biomarqueurs semble donc, dans certaines conditions, pouvoir participer de l'évaluation du risque couplée éventuellement à des prélèvements atmosphériques.

La mesure d'autres marqueurs (fumonisine B1, toxines T2 et HT2...) dans les urines, reflétant la variété de mycotoxines d'intérêt présentes dans les atmosphères de travail, pourrait être utilisée couplée aux prélèvements atmosphériques. Dans une étude ré-

cente, NDaw et al. décrivent une méthode de prélèvement urinaire prenant en compte une dizaine de mycotoxines. Couplée à des prélèvements d'atmosphère, cette méthode a été validée par une étude de biométrie [26].

PRÉVENTION

Brochard et Le Bâcle concluaient leur revue en faisant remarquer que le risque ne devait pas être surestimé, sans toutefois être écarté [4].

Même s'il reste des incertitudes sur les effets sur la santé en milieu professionnel, d'autres auteurs insistent sur la nécessité de réduire l'exposition des salariés, particulièrement dans les milieux où les biomarqueurs d'exposition à l'AFB1 sont retrouvés supérieurs à ceux des témoins. La population est exposée par son alimentation à diverses mycotoxines malgré les mesures prises par les instances européennes et mondiales, mais l'exposition en milieu professionnel constitue un sur-risque dont il convient de protéger les travailleurs.

La lutte contre la prolifération des moisissures est un préalable nécessaire (amélioration de la ventilation des locaux où les activités nécessitent ou entraînent une grande humidité, réparation rapide après dégâts des eaux, retrait des matériaux moisiss...).

En milieu agricole, la lutte contre la prolifération des moisissures sur les céréales au champ puis lors du stockage permettrait la réduction de l'exposition lors des manipulations ultérieures.

Les concentrations de mycotoxines dans l'air pourraient être liées au niveau d'empoussièrement et sa réduction reste donc essentielle dans

les secteurs manipulant des produits potentiellement contaminés. Les tâches générant la dispersion dans l'air de particules telles que poussières de substrat contaminé, spores, fragments de moisissures, doivent être repérées et réduites autant que possible. L'organisation du travail doit viser à diminuer ce risque de dispersion.

En élevage, par exemple, des mesures peuvent être prises pour diminuer l'agitation des volailles. Le nettoyage lors des opérations de vide sanitaire doit, dans la mesure du possible, éviter la mise en suspension des poussières [43].

En abattoir, les mesures prises aux postes d'accrochage et aux quais de déchargement diminuent de fait l'exposition aux mycotoxines (postes ventilés, mesures pour diminuer l'agitation des volailles...) [44].

Sur le plan individuel, les mesures d'hygiène classiques doivent être respectées (tenue spécifique, lavage régulier des mains...). Si les mesures de protection collective ne permettent pas une protection suffisante dans les situations repérées comme très empoussiérées, le port des équipements de protection individuelle doit être envisagé (protections respiratoire, cutanée et oculaire adaptées à la situation de travail comme par exemple un FFP2 aux postes d'accrochage en abattoir) [3].

CONCLUSION

Depuis 2009, malgré des études et publications, la connaissance de l'exposition des professionnels aux mycotoxines présentes dans l'air et de leurs effets sur la santé demande à être développée. Les études sont, en effet, dispersées entre prélèvements d'atmosphère,

biomarqueurs d'exposition, biomarqueurs d'effets et effets réels sur la santé. La variété des milieux de travail et des toxines d'intérêt rend difficile la comparaison de ces études.

Brochard et Le Bâcle [4] faisaient remarquer que, du point de vue de la prévention, il faut considérer qu'une exposition aux mycotoxines est possible chaque fois que des moisissures peuvent être présentes. Dans certaines publications, les auteurs, tout en montrant que des études épidémiologiques de plus grande ampleur seraient nécessaires pour connaître l'impact sur la santé lié à la présence de mycotoxines en milieu de travail, insistent sur l'importance de protéger les salariés [16], surtout quand l'environnement est favorable au développement de moisissures [35].

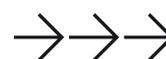
Dès lors, il faut s'intéresser à améliorer l'évaluation du risque lié aux mycotoxines de manière à mieux cerner les postes exposés.

Pour l'instant, les études sont le plus souvent menées en dehors de l'Europe, avec des expositions à des mycotoxines et dans des conditions de travail peut-être différentes.

Des projets européens prenant en compte des prélèvements urinaires corrélés aux mesures atmosphériques permettraient de mieux connaître les secteurs d'activité concernés et de réaliser une cartographie des postes à risque. À partir de là, des études épidémiologiques de plus grande ampleur statistique que celles réalisées jusqu'à présent seront possibles [35].

Les auteurs remercient Sophie NDaw pour sa relecture attentive.

BIBLIOGRAPHIE



Exposition professionnelle aux mycotoxines : effets sur la santé

BIBLIOGRAPHIE

- 1 | CARON V - Moisissures en milieu de travail. Fiche agents biologiques ED 4416. Paris : INRS ; 2019 : 4 p.
- 2 | BROCHARD G, LE BÂCLE C - Mycotoxines en milieu de travail. I. Origine et propriétés toxiques des principales mycotoxines. Dossier médico-technique TC 128. *Doc Méd Trav*. 2009 ; 119 : 299-323.
- 3 | BROCHARD G, LE BÂCLE C - Mycotoxines en milieu de travail. Fiche agents biologiques ED 4411. Paris : INRS ; 2011 : 4 p.
- 4 | BROCHARD G, LE BÂCLE C - Mycotoxines en milieu de travail. II. Exposition, risques, prévention. Dossier médico-technique TC 131. *Doc Méd Trav*. 2010 ; 121 : 33-62.
- 5 | À propos des fiches toxicologiques. Fiche Toxicologique FT o. Édition 2018. Paris : INRS. 2018 : 26 p.
- 6 | BOONEN J, MALYSHEVA SV, TAVERNIER L, DI MAVUNGU JD ET AL. - Human skin penetration of selected model mycotoxins. *Toxicology*. 2012 ; 301 (1-3) : 21-32.
- 7 | VIEGAS S, VEIGA L, ALMEIDA A, DOS SANTOS M ET AL. - Occupational Exposure to Aflatoxin B1 in a Portuguese Poultry Slaughterhouse. *Ann Occup Hyg*. 2016 ; 60 (2) : 176-83.
- 8 | MANSUY D - Le métabolisme des xénobiotiques : effets bénéfiques, effets néfastes. *Biol Aujourd'hui*. 2013 ; 207 (1) : 33-37.
- 9 | SCHRENK D, BIGNAMI M, BODIN L, CHIPMAN JK ET AL. - Risk assessment of aflatoxines in food. Scientific Opinion. *EFSA J*. 2020 ; 18 (3) : e6040.
- 10 | SCHRENK D, BODIN L, CHIPMAN JK, DEL MAZO J ET AL. - Risk assessment of ochratoxin A in food. Scientific Opinion. *EFSA J*. 2020 ; 18(5) : e6113.
- 11 | MARCHESE S, POLO A, ARIANO A, VELOTTO S ET AL. - Aflatoxin B1 and M1: Biological Properties and Their Involvement in Cancer Development. *Toxins* (Basel). 2018 ; 10 (6) : 214.
- 12 | LIU Y, CHANG CCH, MARSH GM, WU F - Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2012 ; 48 (14) : 2125-36.
- 13 | SAAD-HUSSEIN A, BESHIR S, MOUBARZ G, ELSEROUGY S ET AL. - Effect of occupational exposure to aflatoxins on some liver tumor markers in textile workers. *Am J Ind Med*. 2013 ; 56 (7) : 818-24.
- 14 | SAAD-HUSSEIN A, ABDALLA MS, SHOUSA WG, MOUBARZ G ET AL. - Oxidative Role of Aflatoxin B1 on the Liver of Wheat Milling Workers. *Open Access Maced J Med Sci*. 2014 ; 7 (1) : 141-46.
- 15 | SAAD-HUSSEIN A, TAHA MM, BESHIR S, SHAHY EM ET AL. - Carcinogenic effects of aflatoxin B1 among wheat handlers. *Int J Occup Environ Health*. 2014 ; 20 (3) : 215-19.
- 16 | LAI H, MO X, YANG Y, HE K ET AL. - Association between aflatoxin B1 occupational airway exposure and risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Tumour Biol*. 2014 ; 35 (10) : 9577-84.
- 17 | MALIK A, ALI S, SHAHID M, BHARGAVA R - Occupational exposure to Aspergillus and aflatoxins among food-grain workers in India. *Int J Occup Environ Health*. 2014 ; 20 (3) : 189-93.
- 18 | SAAD-HUSSEIN A, TAHA MM, FADL NN, AWAD AH ET AL. - Effects of airborne Aspergillus on serum aflatoxin B1 and liver enzymes in workers handling wheat flour. *Hum Exp Toxicol*. 2016 ; 35 (1) : 3-9.
- 19 | SAAD-HUSSEIN A, SHAHY EM, SHAHEEN W, TAHA MM ET AL. - Comparative Hepatotoxicity of Aflatoxin B1 among Workers Exposed to Different Organic Dust with Emphasis on Polymorphism Role of Glutathione S-Transferase Gene. *Open Access Maced J Med Sci*. 2016 ; 4 (2) : 312-18.
- 20 | SAAD-HUSSEIN A, SHAHY EM, SHAHEEN W, IBRAHIM KS ET AL. - Hepatotoxicity of aflatoxin B1 and its oxidative effects in wood dust Egyptian exposed workers. *Arch Environ Occup Health*. 2020 ; 1-6.
- 21 | KARAMKHANI M, ASILIAN-MAHABADI H, DARABI B, SEIDKHANI-NAHAL A ET AL. - Liver and kidney serum profile abnormalities in workers exposed to aflatoxin B1 in urban solid waste management centers. *Environ Monit Assess*. 2020 ; 192 (7) : 472.
- 22 | HAYES RB, VAN NIEUWENHUIZE JP, RAATGEVER JW, TEN KATE FJ - Aflatoxin exposures in the industrial setting: an epidemiological study of mortality. *Food Chem Toxicol*. 1984 ; 22 (1) : 39-43.
- 23 | ALAVANJA M, MALKER H, HAYES RB - Occupational cancer risk associated with the storage and bulk handling of agricultural foodstuff. *J Toxicol Environ Health*. 1987 ; 22 (3) : 247-54.
- 24 | ALAVANJA M, RUSH GA, STEWART P, BLAIR A - Proportionate mortality study of workers in the grain industry. *J Natl Cancer Inst*. 1987 ; 78 (2) : 247-52.
- 25 | OLSEN JH, DRAGSTED L, AUTRUP H - Cancer risk and occupational exposure to aflatoxins in Denmark. *Br J Cancer*. 1988 ; 58 (3) : 392-96.
- 26 | NDAW S, JARGOT D, ANTOINE G, DENIS F ET AL. - Investigating Multi-Mycotoxin Exposure in Occupational Settings: A Biomonitoring and Airborne Measurement Approach. *Toxins* (Basel). 2021 ; 13 (1) : 54.
- 27 | VICENS F - Indicateurs biologiques d'effets précoces. Leur utilisation dans la prévention du risque chimique en santé au travail. Grand angle TC 149. *Réf Santé Trav*. 2015 ; 141 : 23-33.
- 28 | FROMME H, GAREIS M, VÖLKEL W, GOTTSCHALK C - Overall internal exposure to mycotoxins and their occurrence in occupational and residential settings ; An overview. *Int J Hyg Environ Health*. 2016 ; 219 (2) : 143-65.
- 29 | DEGEN GH - Tools for investigating workplace-related risks from mycotoxin exposure. *World Mycotoxin J*. 2011 ; 4 (3) : 315-27.
- 30 | JARGOT D, MELIN S - Characterization and validation of sampling and analytical methods for mycotoxins in workplace air. *Environ Sci*

- Process Impacts*. 2013 ; 15 (3) : 633-44.
- 31 | HABSCHIED K, KANIŽAI ŠARIĆ G, KRSTANOVIĆ V, MASTANJEVIĆ K - Mycotoxins ; Biomonitoring and Human Exposure. *Toxins* (Basel). 2021 ; 13 (2) : 113.
- 32 | DUARTE SC, PENA A, LINO CM - Ochratoxin a in Portugal: a review to assess human exposure. *Toxins* (Basel). 2010 ; 2 (6) : 1225-49.
- 33 | HEYNDRIKX E, SIOEN I, HUYBRECHTS B, CALLEBAUT A ET AL. - Human biomonitoring of multiple mycotoxins in the Belgian population: Results of the BIOMYCO study. *Environ Int*. 2015 ; 84 : 82-89.
- 34 | ALI N, MUÑOZ K, DEGEN GH - Ochratoxin A and its metabolites in urines of German adults. An assessment of variables in biomarker analysis. *Toxicol Lett*. 2017 ; 275 : 19-26.
- 35 | VIEGAS S, VIEGAS C, OPPLIGER A - Occupational Exposure to Mycotoxins: Current Knowledge and Prospects. *Ann Work Expo Health*. 2018 ; 62 (8) : 923-41.
- 36 | VIEGAS S, ASSUNÇÃO R, MARTINS C, NUNES C ET AL. - Occupational Exposure to Mycotoxins in Swine Production: Environmental and Biological Monitoring Approaches. *Toxins* (Basel). 2019 ; 11 (2) : 78.
- 37 | FÖLLMANN W, ALI N, BLASZKEWICZ M, DEGEN GH - Biomonitoring of Mycotoxins in Urine: Pilot Study in Mill Workers. *J Toxicol Environ Health A*. 2016 ; 79 (22-23) : 1015-25.
- 38 | VIEGAS S, VEIGA L, MALTA-VACAS J, SABINO R ET AL. - Occupational exposure to aflatoxin (AFB₁) in poultry production. *J Toxicol Environ Health A*. 2012 ; 75 (22-23) : 1 330-40.
- 39 | VIEGAS S, VEIGA L, FIGUEIREDO P, ALMEIDA A ET AL. - Occupational exposure to aflatoxin B₁: The case of poultry and swine production. *World Mycotoxin J*. 2013 ; 6 (3) : 309-15 (7).
- 40 | VIEGAS S, OSTERESCH B, ALMEIDA A, CRAMER B ET AL. - Enniatin B and ochratoxin A in the blood serum of workers from the waste management setting. *Mycotoxin Res*. 2018 ; 34 (2) : 85-90.
- 41 | VIEGAS S, ASSUNÇÃO R, NUNES C, OSTERESCH B ET AL. - Exposure Assessment to Mycotoxins in a Portuguese Fresh Bread Dough Company by Using a Multi-Biomarker Approach. *Toxins* (Basel). 2018 ; 10 (9) : 342.
- 42 | DE SANTIS B, DEBEGNACH F, SONEGO E, MAZZILLI G ET AL. - Biomonitoring Data for Assessing Aflatoxins and Ochratoxin A Exposure by Italian Feedstuffs Workers. *Toxins* (Basel). 2019 ; 11 (6) : 351.
- 43 | CARON V, VICENS F - Risques biologiques et maladies respiratoires d'origine allergique ou toxinique en milieu agricole. 2^e édition. Fiche agents biologiques ED 4415. Paris : INRS ; 2018 : 4 p.
- 44 | BALTU I, LE BERRE O, MORIN S, CONAN C ET AL. - Ventilation des postes d'accrochage en abattoir de volailles. 1^{re} édition. Édition INRS ED 6279. Paris : INRS ; 2017 : 20 p.